

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Рабепразол ПСК

МИНЗДРАВРОССИИ
ЛП - 007329-260821

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Рабепразол ПСК.

Международное непатентованное или группировочное наименование: рабепразол.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество: рабепразол натрия – 20,0 мг;

Вспомогательные вещества: маннитол – 75,0 мг, натрия гидроксид – до pH 12,0.

Описание: лиофилизированная масса или порошок от почти белого до светло-желтого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: средство, понижающее секрецию желез желудка – протонного насоса ингибитор.

Код АТХ: A02BC04.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Рабепразол натрия относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Рабепразол натрия подавляет секрецию желудочного сока путем специфического ингибирования H⁺/K⁺ АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка. H⁺/K⁺ АТФаза представляет собой белковый комплекс, который функционирует как протонный насос, таким образом, рабепразол натрия является ингибитором протонного насоса в желудке и блокирует финальную стадию продукции

кислоты. Данный эффект является дозозависимым и приводит к подавлению как базальной, так и стимулируемой секреции кислоты независимо от раздражителя. Рабепразол натрия не обладает антихолинергическими свойствами.

Антисекреторное действие

После введения 20,0 мг рабепразола натрия антисекреторный эффект развивается в течение часа. Ингибирование базальной и стимулируемой секреции кислоты через 23 часа после введения первой дозы рабепразола натрия составляет 86 % и 95 % соответственно, и продолжается до 48 часов. Такая продолжительность фармакодинамического действия намного превышает предсказуемое по периоду полувыведения (примерно один час). Данный эффект может быть объяснен продолжительным связыванием лекарственного вещества с H⁺/K⁺ АТФазой париетальных клеток желудка. Величина ингибирующего действия рабепразола натрия на секрецию кислоты достигает плато после трех дней применения рабепразола натрия. При прекращении приема, секреторная активность восстанавливается в течение от 2 до 3 дней.

Влияние на уровень гастрина в плазме

В ходе клинических исследований пациенты принимали 10,0 или 20,0 мг рабепразола натрия ежедневно при продолжительности лечения до 43 месяцев. Уровень гастрина в плазме был повышен первые 2-8 недель, что отражает ингибирующее действие на секрецию кислоты. Концентрация гастрина возвращалась к исходному уровню обычно в течение 1-2 недель после прекращения лечения.

Влияние на энтерохромафинно-подобные клетки

При исследовании образцов биопсии желудка человека из области антрума и дна желудка 500 пациентов, получавших рабепразол натрия или препарат сравнения в течение до 8 недель, устойчивые изменения в морфологической структуре энтерохромафинно-подобных клеток, степени выраженности гастрита, частоте атрофического гастрита, кишечной метаплазии или распространении инфекции *Helicobacter pylori* не были обнаружены.

В исследовании с участием более 400 пациентов, получавших рабепразол натрия (10,0 мг/день или 20,0 мг/день) продолжительностью до 1 года, частота гиперплазии была низкой и сравнимой с таковой для омепразола (20,0 мг/кг). Не был зарегистрирован ни один случай аденоматозных изменений или карциноидных опухолей, наблюдавшихся у крыс.

Другие эффекты

Системные эффекты рабепразола натрия в отношении центральной нервной системы, сердечно-сосудистой или дыхательной систем в настоящий момент не обнаружены. Было показано, что рабепразол натрия в дозе 20,0 мг в сутки в течение 2 недель не оказывает влияния на функцию щитовидной железы, углеводный обмен, уровень паратиреоидного

гормона в крови, а также на уровень кортизола, эстрогенов, тестостерона, пролактина, глюкагона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), ренина, альдостерона и соматотропного гормона.

Фармакокинетика

Абсорбция

Биодоступность при внутривенном введении – 100 %. Фармакокинетика (максимальная концентрация и площадь под кривой «концентрации-время» (AUC)) рабепразола линейна в диапазоне доз от 10,0 мг до 40,0 мг; фармакокинетические показатели не изменяются при многократном введении.

Распределение

Связь с белками плазмы – 96,3 %.

Метаболизм

Экстенсивно метаболизируется. Тиоэфир и сульфоновое производное являются первичными метаболитами, обнаруживаемыми в плазме. Оба метаболита не обладают значимой антисекреторной активностью. Исследования *in vitro* показали, что рабепразол метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 CYP3A до сульфонового производного и CYP2C19 – до десметилрабепразола. Тиоэфир образуется путем неферментного превращения рабепразола.

Выведение

Выводится почками – 90 % в основном в виде тиоэфира карбоновой кислоты, а также в виде конъюгатов и метаболитов меркаптуровой кислоты; оставшаяся часть выводится через кишечник. Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови – 1-2 ч. Клиренс – 283 ± 98 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Терминальная стадия почечной недостаточности

У пациентов со стабильной почечной недостаточностью в терминальной стадии, которым необходим поддерживающий гемодиализ (клиренс креатинина < 5 мл/мин/1,73 м²), выведение рабепразола натрия схоже с таковым для здоровых добровольцев. AUC и C_{max} у этих пациентов были примерно на 35 % ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем период полувыведения рабепразола составлял 0,82 ч у здоровых добровольцев, 0,95 ч у пациентов во время гемодиализа и 3,6 ч после гемодиализа. Клиренс препарата у пациентов с заболеваниями почек, нуждающихся в гемодиализе, был приблизительно в два раза выше, чем у здоровых добровольцев.

Хронический компенсированный цирроз

Пациенты с хроническим компенсированным циррозом печени хорошо переносят рабепразол натрия в дозе 20,0 мг 1 раз в день, хотя AUC удвоена и C_{\max} увеличена на 50 % по сравнению со здоровыми добровольцами соответствующего пола.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов элиминация рабепразола несколько замедлена. После 7 дней применения рабепразола по 20,0 мг в сутки у пожилых лиц AUC была примерно вдвое больше, а C_{\max} повышена на 60 % по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами. Однако признаков кумуляции рабепразола не отмечалось.

CYP2C19 полиморфизм

Известно, что CYP2C19 имеет генетический полиморфизм вследствие его дефицита в некоторых субпопуляциях (3-5 % – у европейской расы, 17-20 % – у монголоидной расы). Метаболизм рабепразола у таких пациентов замедлен.

У пациентов с замедленным метаболизмом CYP2C19 после 7 дней приема рабепразола в дозе 20,0 мг в сутки AUC увеличивается в 1,9 раза, а период полувыведения в 1,6 раза по сравнению с теми же параметрами у «быстрых метаболизаторов», в то время как C_{\max} увеличивается на 40 %.

Показания к применению

Рабепразол для внутривенного введения показан в качестве альтернативы для тех пациентов, для которых пероральная терапия невозможна или не показана:

- острая язва двенадцатиперстной кишки с кровотечением или тяжелым эрозивным поражением;
- острая язва желудка с кровотечением или тяжелым эрозивным поражением;
- краткосрочная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с эрозивными или язвенными поражениями;
- профилактика аспирации кислым содержимым желудка;
- стресс-индуцированное поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в критических состояниях;
- патологические гиперсекреторные состояния, включая синдром Золлингера-Эллисона;
- ступенчатый переход (ступенчатая терапия) с перорального приема рабепразола в случае, если пациент предварительно находился на лечении пероральным рабепразолом и временно не может принимать пероральные лекарственные средства по любой причине.

Противопоказания

Гиперчувствительность к рабепразолу, в т.ч. замещенным бензимидазолам, или любому другому компоненту препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С осторожностью

Тяжелая печеночная недостаточность.

Тяжелая почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данных по безопасности применения рабепразола во время беременности нет. Исследования репродуктивности на крысах и кроликах не выявили признаков нарушения фертильности или дефектов развития плода, обусловленных рабепразолом; однако у крыс в небольших количествах препарат проникает через плацентарный барьер. Рабепразол противопоказано применять при беременности.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли рабепразол с грудным молоком. Соответствующие исследования у кормящих женщин не проводились. Вместе с тем рабепразол обнаружен в молоке лактирующих крыс, и поэтому рабепразол противопоказано применять кормящим женщинам.

Способ применения и дозы

Только для внутривенного введения. Внутривенное введение показано только в тех случаях, когда пероральная терапия невозможна; как только пероральная терапия может быть осуществлена, внутривенное введение прекращают.

Рекомендуемая доза для взрослых – 20,0 мг один раз в сутки.

Внутривенная инъекция: содержимое флакона растворяют в 5 мл воды для инъекций, которое вводят в течение 5-15 минут.

Внутривенная инфузия: приготовленный, как указано выше раствор для внутривенной инъекции, в последующем должен быть разведен в достаточном количестве совместимого раствора для инфузий и введен путем краткосрочной инфузии в течение 15-30 минут.

Совместимость с растворами для инфузии: рабепразол совместим со стерильной водой для инъекций и 0,9 % раствором натрия хлорида. Никакие другие жидкости и растворы не должны применяться для внутривенного введения рабепразола.

Побочное действие

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($> 1/10$), часто ($> 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($> 1/1000$, $< 1/100$), редко ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$), очень редко (включая отдельные сообщения) ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна – не может быть подсчитана по имеющимся данным.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – инфекции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: редко – нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, лейкоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – острые системные аллергические реакции, подострая кожная системная волчанка.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: редко – анорексия; частота неизвестна – гипонатриемия, гипомагниемия.

Нарушения психики: часто – бессонница; нечасто – нервозность; редко – депрессия; частота неизвестна – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – нарушение зрения.

Нарушения со стороны сердца: частота неизвестна – периферический отек.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – кашель, фарингит, ринит; нечасто – бронхит, синусит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, метеоризм; нечасто – диспепсия, сухость во рту, отрыжка; редко – гастрит, стоматит, нарушение вкусовых ощущений.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – гепатит, желтуха, печеночная энцефалопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – инфекции мочевыводящих путей; очень редко – интерстициальный нефрит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь, эритема; редко – зуд, потливость, буллезные высыпания; очень редко – мультиформная эритема, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – неспецифическая боль, боль в спине; нечасто – миалгия, судороги в ногах, артралгия, переломы.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: частота неизвестна – гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – астения, гриппоподобные заболевания; нечасто – боль в груди, лихорадка, пирексия.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – повышение активности печеночных ферментов; редко – увеличение массы тела.

Передозировка

Симптомы

Имеются сообщения о применении препарата в дозе 60,0 мг 2 раза в день или 160,0 мг однократно, при этом побочные эффекты были минимальны и обратимы и не требовали медицинского вмешательства.

Лечение

Специфический антидот для рабепразола неизвестен. Рабепразол хорошо связывается с белками плазмы, и поэтому слабо выводится при диализе. При передозировке необходимо проводить симптоматическое и поддерживающее лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, метаболизирующиеся посредством изоферментов цитохрома CYP450

Рабепразол натрия, как и другие ингибиторы протонного насоса (ИПН), метаболизируется с участием системы цитохрома P450 (CYP450) в печени. В исследованиях *in vitro* на микросомах печени человека было показано, что рабепразол натрия метаболизируется изоферментами CYP2C19 и CYP3A4.

Исследования на здоровых добровольцах показали, что рабепразол натрия не имеет фармакокинетических или клинически значимых взаимодействий с лекарственными веществами, которые метаболизируются системой цитохрома P450 – варфарином, фенитоином, теофиллином и диазепамом (независимо от того, метаболизируют ли пациенты диазепам усиленно или слабо).

Варфарин

Имеются сообщения об удлинении международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового времени (ПВ) у пациентов, получавших одновременно ингибиторы протонной помпы, включая рабепразол, и варфарин. Удлинение МНО и ПВ может приводить к повышению риска кровотечений.

Циклоспорин

В исследованиях *in vitro* с микросомами печени человека было показано, что рабепразол ингибирует метаболизм циклоспорина с ингибирующей концентрацией 50-62 мкмоль,

которая более чем в 50 раз превышает максимальную концентрацию у здоровых добровольцев после применения 20,0 мг рабепразола. Эта степень ингибирования была сходна с таковой для омепразола в эквивалентных концентрациях.

Лекарственные средства, абсорбция которых зависит от pH желудка

Рабепразол натрия осуществляет устойчивое и продолжительное подавление секреции желудочного сока. Таким образом, может происходить взаимодействие с веществами, для которых абсорбция зависит от pH. При одновременном приеме с рабепразолом натрия абсорбция кетоконазола уменьшается на 30 %, а абсорбция дигоксина увеличивается на 22 %. Следовательно, для некоторых пациентов должно проводиться наблюдение для решения вопроса о необходимости корректировки дозы при одновременном приеме рабепразола натрия с кетоконазолом, дигоксином или другими лекарственными препаратами, для которых абсорбция зависит от pH.

Одновременное применение рабепразола и ***антацидов*** не приводит к клинически значимым изменениям плазменной концентрации рабепразола.

При одновременном применении ***атазанавира*** с ингибиторами протонной помпы ожидается значимое снижение концентрации атазанавира, что приводит к снижению его терапевтического эффекта, поэтому одновременное применение атазанавира с ингибиторами протонной помпы (включая рабепразол) не рекомендуется.

При одновременном применении рабепразола, амоксицилина и кларитромицина показатели AUC и C_{max} для кларитромицина и амоксицилина были схожими при сравнении комбинированной терапии с монотерапией. Показатели AUC и C_{max} рабепразола увеличивались на 11 % и 34 % соответственно, а AUC и C_{max} 14- гидроксикларитромицина (активного метаболита кларитромицина) увеличивались на 42 % и 46 % соответственно. Данное увеличение показателей не было признано клинически значимым.

Метотрексат

Согласно данным сообщений о нежелательных явлениях, данным опубликованных фармакокинетических исследований и данным ретроспективного анализа можно предположить, что одновременный прием ингибиторов протонной помпы и метотрексата (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения. Тем не менее, специальных исследований лекарственного взаимодействия метотрексата с ингибиторами протонной помпы не проводилось.

Лекарственные средства, метаболизирующиеся посредством изофермента CYP2C19

В клиническом исследовании в Японии, оценивающим рабепразол у пациентов в зависимости от генотипа CYP2C19 (n=6 в каждой категории генотипа), подавление

кислотопродукции было выше у медленных метаболизаторов по сравнению с быстрыми, что может быть связано с более высокой концентрацией рабепразола у медленных метаболизаторов. Различия между медленными и быстрыми метаболизаторами при взаимодействии с другими лекарственными средствами, метаболизирующимися при участии CYP2C19, не исследовались.

Особые указания

До и после лечения рекомендуется проводить эндоскопический контроль для исключения злокачественного новообразования, т.к. лечение может маскировать симптоматику и отсрочить правильную диагностику.

В нескольких опубликованных наблюдательных исследованиях сообщалось о возможной связи лечения ингибиторами протонной помпы с повышенным риском развития остеопороз-ассоциированных переломов костей бедра, запястья, позвоночника. Риск переломов был повышен у пациентов, получавших высокие дозы или лечившихся длительно (1 год и более). Необходимо использовать наименьшую эффективную дозу и минимальный курс лечения в зависимости от показаний, по которым применяются ингибиторы протонной помпы.

Пациенты с нарушением функции печени

В специальном исследовании у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции печени не было обнаружено значимого отличия частоты побочных эффектов рабепразола у подобранных по полу и возрасту здоровых лиц, но, несмотря на это, рекомендуется соблюдать осторожность при первом назначении рабепразола пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. AUC рабепразола натрия у пациентов со значимым нарушением функции печени примерно в два раза выше, чем у здоровых пациентов.

Пациентам с нарушениями функции почек или печени коррективная доза препарата, содержащего рабепразол натрия, не требуется.

Одновременный прием с варфарином

В период пострегистрационного применения сообщалось об увеличении МНО и протромбинового времени у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы, в том числе и рабепразол, и варфарин одновременно. Повышение МНО и протромбинового времени может привести к аномальным кровотечениям и даже к смерти. Пациентам, одновременно применяющим ингибиторы протонного насоса и варфарин, может потребоваться контроль МНО и протромбинового времени.

Гипомагниемия

При лечении ингибиторами протонной помпы на протяжении по крайней мере 3-х месяцев в редких случаях были отмечены случаи симптоматической или асимптоматической гипомагниемии.

В большинстве случаев эти сообщения поступали через год после проведения терапии. Серьезными побочными явлениями были тетания, аритмия и судороги. Большинству пациентов требовалось лечение гипомагниемии, включающее замещение магния и отмену терапии ингибиторов протонной помпы. У пациентов, которые будут получать длительное лечение или которые принимают ингибиторы протонной помпы с препаратами, такими как дигоксин или препаратами, которые могут вызвать гипомагниемию (например, диуретики), медицинские работники должны контролировать уровень магния до начала лечения ингибиторами протонной помпы и в период лечения.

Пациенты не должны принимать одновременно с рабепразолом другие средства, снижающие кислотность, например, блокаторы H₂ рецепторов или ингибиторы протонного насоса.

Одновременное применение рабепразола с метотрексатом

Согласно литературным данным, одновременный прием ИПП с метотрексатом (прежде всего в высоких дозах), может привести к повышению концентрации метотрексата и/или его метаболита гидроксиметотрексата и увеличить период полувыведения, что может привести к проявлению токсичности метотрексата. При необходимости применения высоких доз метотрексата, может быть рассмотрена возможность временного прекращения терапии ИПП.

Clostridium difficile

Снижение кислотности желудочного сока при применении рабепразола вызывает увеличение количества бактерий, присутствующих в желудочно-кишечном тракте. Лечение рабепразолом повышает риск желудочно-кишечных инфекций, вызываемых *Salmonella*, *Campylobacter* и *Clostridium difficile*.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В случае развития таких нежелательных реакций, как головокружение, рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и от занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 20 мг.

По 95,0 мг препарата (соответствует 20,0 мг рабепразола натрия) во флакон из бесцветного прозрачного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренный бромбутиловой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с крышкой типа «флип-офф». На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

На картонную пачку может быть нанесена этикетка контроля первого вскрытия.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке (флакон в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ПСК Фарма», Россия

Юридический адрес: 141983, Московская обл., г. Дубна, ул. Программистов, д. 4, стр. 2, помещение 215.

Адрес места производства: Московская обл., г. о. Дубна, г. Дубна, ул. Программистов, д. 5, стр. 1.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «ПСК Фарма», Россия

141983, Московская обл., г. Дубна, ул. Программистов, д. 4, стр. 2, помещение 215.

Тел.: 8 (800) 234 - 16 - 99.

E-mail: pv@rusbiopharm.ru.

Директор клинической разработки
и регистрации ЛС
ООО «ПСК Фарма»



О.Г. Дегтярева